

© Коллектив авторов, 2017
УДК 618.1-008.6-07

Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, С.А. Канаева, К.Д. Шемякина

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ГИПЕРАНДРОГЕНИИ: ТРУДНОСТИ И ПОСЛЕДСТВИЯ

*Ростовский государственный медицинский университет
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: i.davidenko@list.ru*

Цель: оценить назначение пациенткам медикаментозной терапии СГА врачами-эндокринологами в клинической практике согласно алгоритму диагностики. **Материалы и методы:** ретроспективный анализ медицинской документации 15 женщин с выставленным диагнозом СГА. Оценивалось наличие клинических признаков гиперандрогении, лабораторное дообследование, схема назначения медикаментозной терапии СГА, а также развитие осложнений проводимого лечения. **Результаты:** несмотря на отсутствие клинических показаний, всем 15 женщинам выполнили лабораторное обследование, выставили диагноз СГА, и всем назначили глюкокортикоиды. С учётом длительного приёма глюкокортикоидов у всех пациенток были оценены признаки передозировки препарата: у 4 пациенток развились симптомы ятрогенного гиперкортицизма. В связи с отсутствием показаний к приёму глюкокортикоидов были предприняты попытки к отмене препарата. Однако у 2 пациенток развилась хроническая надпочечниковая недостаточность, которая требует пожизненной заместительной терапии глюкокортикоидами. **Заключение:** несоблюдение алгоритма на всех этапах, начиная с объективного обследования и заканчивая лабораторной диагностикой, привело к ятрогенным последствиям.

Ключевые слова: гиперандрогения, алгоритм диагностики, глюкокортикоиды, ятрогения..

N.I. Volkova, I.U. Davidenko, S.A. Kanaeva, K.D. Shemyakina

DIAGNOSIS OF HYPERANDROGENISM: DIFFICULTY AND THE CONSEQUENCES

*Rostov State Medical University
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022 Russia. E-mail: i.davidenko@list.ru*

Objective: to evaluate the prescription of drug treatment of hyperandrogenism according to the diagnostic algorithm by endocrinologists in clinical practice. **Materials and methods:** retrospective analysis of 15 case reports of women with established diagnosis of hyperandrogenism. The following parameters were analyzed: clinical manifestations of hyperandrogenism, laboratory studies, prescribed drugs and complications of the treatment. **Results:** despite of absence of any clinical indications laboratory examination was performed, the diagnosis of hyperandrogenism was established in all cases and glucocorticoid treatment was prescribed to all patients. Because of long-term drug intake signs of drug overdose were assessed: iatrogenic hypercortisolism was observed in 4 women. The abolition of glucocorticoid treatment was performed in all patients because of absence of any indications. Nevertheless, chronic adrenal insufficiency developed in 2 women, which required lifelong replacement glucocorticoid treatment. **Conclusions:** noncompliance of the diagnostic algorithm of hyperandrogenism has led to iatrogenic hypercortisolism.

Keywords: hyperandrogenism, diagnostic algorithm, glucocorticoids, iatrogenism.

Введение

Синдром гиперандрогении (СГА) — это клинический синдром, обусловленный избыточным действием андрогенов на ткани-мишени и органы женщин. На сегодняшний день данная патология широко распространена в популяции женщин репродуктивного возраста. Частота её встречаемости составляет от 10 до 30% в популяции [1]. СГА может развиваться по разным причинам: как из-за чрезмерной продукции андрогенов яичниками или надпочечниками, так и из-

за нарушений периферического метаболизма стероидов или нарушений андрогенной рецепции непосредственно в клетках-мишенях [2]. Его опасность заключается в развитии бесплодия эндокринного генеза в 60-75% случаев. Кроме того, гиперсекреция андрогенов достаточно часто может приводить к невынашиванию беременности [3].

Ввиду различной этиологии СГА назначение медикаментозного лечения может осуществляться только после установления точной причины заболевания. Именно поэтому огромное внимание следует уделять диагностике СГА.

СГА может быть подтвержден наличием клинических проявлений (сочетание поражения сально-волосного комплекса, репродуктивной системы и соматической группы симптомов) и лабораторного подтверждения повышенного уровня андрогенов в плазме крови. Таким образом, ведущим диагностическим критерием до сих пор остается клиническая картина. Именно оценка вышеуказанных проявлений служит первым этапом в диагностике СГА. Но и здесь возникает ряд проблем. Дело в том, что на сегодняшний день в клинической практике отсутствует стандартизированный подход к оценке клинических проявлений гиперандрогении [4,5]. Более того, они крайне разнообразны и неспецифичны. Поэтому необходимо тщательно дифференцировать устойчивые нарушения менструального цикла по типу олиго- и аменореи и незначительные транзиторные нарушения, жалобы пациенток на «высыпания на лице» и акне, не поддающиеся адекватному дерматологическому лечению, андрогензависимую алопецию и выпадение волос, возникающее по разным причинам и далеко не всегда вследствие гиперандрогении, гирсутизм и рост пушковых волос или гипертрихоз. Важно также понимать, что женщины с перечисленными проявлениями могут попадать в поле зрения многих специалистов, а большинство из них с перечисленными «жалобами» имеют устойчивое убеждение о том, что у них имеется гиперандрогения.

Итак, на сегодняшний день первым этапом диагностического алгоритма СГА является тщательная оценка клинических проявлений гиперандрогении: подсчет гирсутного числа по шкале Ferriman-Gallwey (рис. 1), анализ анамнеза угревой сыпи, оценка локализации и степени выпадения волос на голове, изучение менструальной и репродуктивной функции. Для подтверждения гирсутизма необходимо произвести подсчет гирсутного числа по шкале Ferriman-Gallwey [5,6].

Таким образом, в зависимости от выраженности всем клиническим проявлениям присваивается определенное

количество баллов. Баллы в количестве более 8 говорят о необходимости проведения лабораторной диагностики. Таким образом, сбор анамнеза и тщательный объективный осмотр являются первым и важным этапом, так как только наличие клинических проявлений позволяет перейти на второй этап. Подробнее бальная система оценки жалоб и клинических проявлений СГА представлена в табл. 1.

Таблица 1.

Бальная система оценки жалоб и клинических проявлений СГА

Scoring system of assessment of complaints and clinical implications of hyperandrogenism

Признак Sign	Баллы Score
ОТ > 80см <i>Thr waist > 80 sm</i>	1
Гирсутное число по шкале Ferriman-Gallwey 8-15 <i>Hirsutae number on scale Ferriman-Gallwey 8-15</i>	4
Гирсутное число по шкале Ferriman-Gallwey > 15 <i>Hirsutae number on scale Ferriman-Gallwey > 15</i>	6
Акне, устойчивые к дерматологической терапии <i>Acne, stable against dermatological therapy</i>	4
Олигоменорея <i>Oligomenorrhea</i>	5
Аменорея <i>Amenorrhea</i>	8
Андронидная алопеция <i>Android alopecia</i>	15

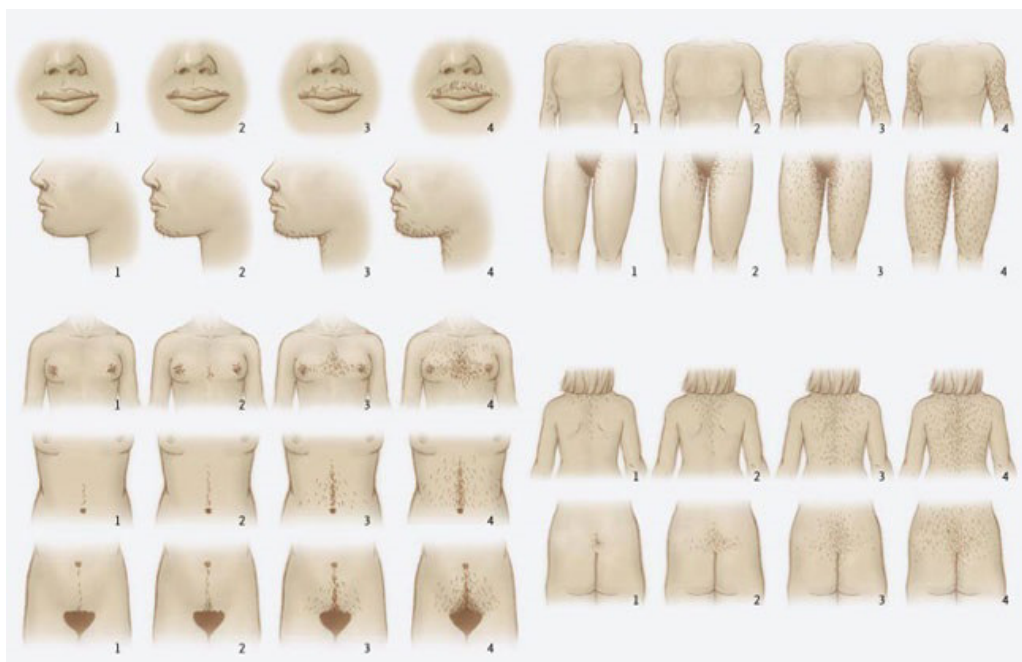


Рисунок 1. Шкала Ferriman-Gallwey
Figure 1. Scale Ferriman-Gallwey

Вторым этапом является лабораторная диагностика, включающая определение уровня общего тестостерона, а также глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) для дальнейшего определения концентрации свободного тестостерона, так как ни один из лабораторных методов не владеет стандартизированной методикой определения уровня свободного тестостерона. Это обусловлено биологическими свойствами андрогенов, их низкой концентрацией у женщин по сравнению с мужчинами, использованием различных методов их определения в плазме крови, а также отсутствием точных референтных значений [7]. Поэтому следует обратить особое внимание, что уровень свободного тестостерона может быть получен исключительно расчетным

методом на основании значений общего тестостерона и ГСПГ в плазме крови. Более того, результат лабораторного анализа общего тестостерона определяется не только точностью выполнения самой аналитической процедуры, но и преаналитическим этапом. Есть определенные условия, в которых должен находиться пациент перед забором крови, правила взятия крови, хранения и транспортировки биоматериала в лабораторию. Если врач не может повлиять на последние три условия, то, по крайней мере, он должен объяснить правила преаналитического этапа, зависящие от самого пациента, а именно взятие крови осуществляется натощак до 7 дня менструального цикла, накануне исключается прием лекарственных препаратов, содержащих андрогены, физи-

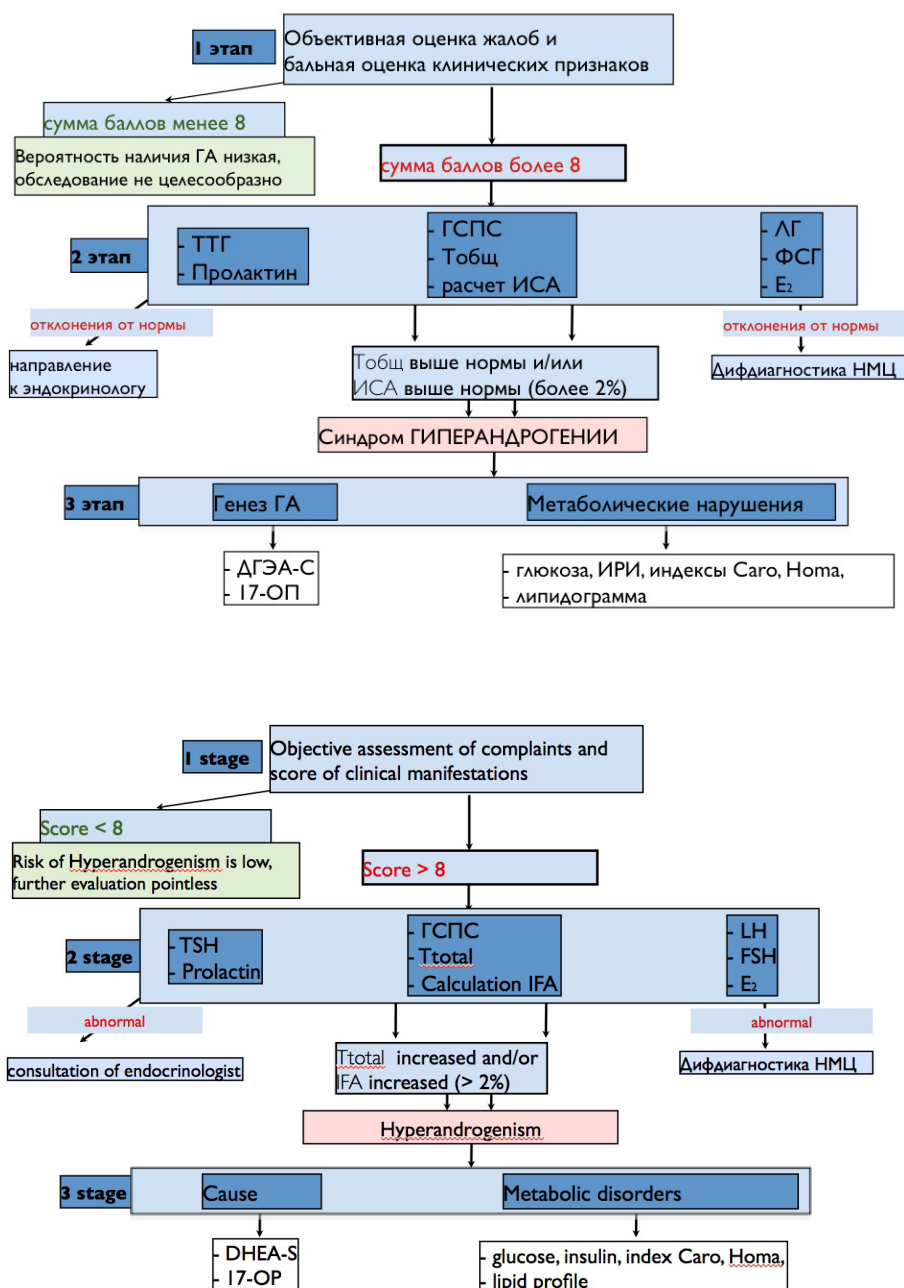


Рисунок 2. Алгоритм диагностики СГА
Figure 2. Hyperandrogenism's algorithm diagnostics

ческие нагрузки и курение; забор крови осуществляется не позднее 2-х часов после сна и до 10 часов утра. Таким образом, соблюдение этих правил позволяет минимизировать получение ложных результатов и ложного диагноза, а соответственно, и непоказанного лечения [6].

В случае повышенных значений общего или свободного тестостерона следует переходить на третий этап, который заключается в проведении дополнительных лабораторных исследований для уточнения этиологии СГА [8]. Речь идет об измерении концентрации ДГЭА-С и 17-ОН. Обратите внимание, что определение выполняется только в случае получения повышенного уровня общего и свободного тестостерона. Нормальные или незначительно повышенные (менее чем в 2 раза) уровни ДГЭА-С и 17-ОН практически исключают гиперандрогению надпочечникового генеза [9] и требуют поиска патологии яичников. При повышенном уровне тестостерона, ДГЭА-С и 17-ОН возможны 2 варианта: андроген-продуцирующая опухоль надпочечников либо неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочеч-

ников (НК-ВДКН), в основе которой лежит дефицит 21-гидроксилазы, принимающей участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Следовательно, основным направлением терапии ВДКН является возмещение дефицита кортизола путем назначения заместительной терапии препаратами глюкокортикоидов [10].

Исходя из вышесказанного видно, что в настоящее время существуют определенные клинические и лабораторные трудности в постановке диагноза СГА, в связи с чем был разработан специализированный алгоритм для упрощения диагностического поиска СГА [11], представленный на рис. 2.

Однако на сегодняшний день в клинической практике вышеописанные этапы диагностики не соблюдаются, а иногда и просто игнорируются. Соответственно, несоблюдение данного алгоритма приводит к безосновательному выставлению диагноза НК-ВДКН. И, как следствие, необоснованно могут назначаться препараты глюкокортикоидов. Более того, выбор лечения СГА зависит от этиологического фактора, и не во всех ситуациях

Таблица 2.

Побочные эффекты терапии глюкокортикоидами
Side effects of glucocorticoids treatment

Главные побочные эффекты терапии глюкокортикоидами Main side effects of glucocorticoids treatment	
Кожа и мягкие ткани <i>Skin and soft tissue</i>	Почки <i>Kidney</i>
Истончение кожи и пурпура <i>Thinning of the skin and purpura</i>	Гипокалиемия <i>Hypokalemia</i>
Кушингоидная внешность <i>Physical appearance of Cushing syndrome</i>	Репродуктивная система <i>Reproductive system</i>
Алопеция, акне, гирсутизм, стрии <i>Alopecia, acne, hirsutism, striae</i>	Аменорея, бесплодие <i>Amenorrhea, infertility</i>
Глаза <i>Eyes</i>	Внутриутробная задержка развития <i>Intrauterine development</i>
Задняя субкапсулярная катаракта <i>Back subcapsular cataract</i>	Костно-мышечная система <i>Musculoskeletal system</i>
Повышение ВГД/глаукома, экзофтальм <i>Increased intraocular pressure / glaucoma, exophthalmos</i>	Остеопороз, аваскулярный некроз, миопатия <i>Osteoporosis, avascular necrosis, myopathy</i>
Сердечно-сосудистая система <i>Cardiovascular system</i>	Нервная система <i>Nervous system</i>
Аритмии (при в/в пульс терапии) <i>Arrhythmia</i>	Эйфория, дисфория/депрессия <i>Euphoria, dysphoria / depression</i>
АГ, дислипидемия <i>Hypertension, dyslipidemia</i>	Инсомния/ акатизия, мания/психоз <i>Insomnia / akathisia, obsession / psychosis</i>
Раннее развитие атеросклероза <i>Early development of atherosclerosis</i>	Псевдоопухолевый энцефалит <i>Pseudotumor encephalitis</i>
ЖКТ <i>Gastrointestinal tract</i>	Эндокринная система <i>Endocrine system</i>
Гастрит, язвенная болезнь, панкреатит <i>Gastritis, peptic ulcer disease, pancreatitis</i>	Сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность <i>Diabetes mellitus, adrenal insufficiency</i>
Стеатогепатит <i>Steatohepatitis</i>	Инфекционные заболевания <i>Infectious diseases</i>
	Повышенный риск инфекций <i>Increased risk of infections</i>
	Опportunистические и герпетические инфекции <i>Opportunistic and herpes infections</i>

этиологией является НК-ВДКН, соответственно, не во всех ситуациях показана терапия препаратами глюкокортикоидов.

Любая же терапия глюкокортикоидами, независимо от пути введения, может подавлять гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [12]. Наиболее мощным ингибитором секреции и АКТИ, и КРГ является кортизол, который тормозит их секрецию по механизму отрицательной обратной связи.

Как известно, глюкокортикоиды обладают рядом неблагоприятных побочных эффектов, которые представлены в табл. 2, а длительный прием препарата может привести к угнетению и атрофии коры надпочечников, и как следствие, к развитию хронической надпочечниковой недостаточности [13].

Таким образом, несоблюдение стандартизированного подхода к оценке клинических проявлений приводит к гипердиагностике данного состояния, а отсутствие проведения дифференциальной диагностики причин СГА может привести к бесконтрольному назначению медикаментозного лечения в виде препаратов глюкокортикоидов.

Целью исследования — оценка назначения пациентам медикаментозной терапии СГА врачами-эндокринологами в клинической практике и ее последствий.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 15 женщин с выставленным диагнозом СГА, средний возраст $28 \pm 7,01$ лет. Исследование проводилось на базе терапевтического отделения клиники ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России с февраля 2015 г. по май 2016 г. Критерием включения являлось предоставление медицинской документации, на основании которой выставлялся диагноз СГА. У всех пациенток, согласно алгоритму диагностики СГА, были определены клинические проявления синдрома на момент выставления диагноза. Так, оценивалось наличие нарушений менструального цикла по типу олиго- или аменореи, андройдной алопеции, акне, устойчивых к дерматологической терапии, а также гирсутизма по шкале Ferriman-Gallwey.

Далее всем пациенткам был проведен анализ назначенного лабораторного обследования на момент выставления диагноза. Оценивалось определение концентрации общего тестостерона, ГСПГ (методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа), а также расчет уровня свободного тестостерона. Кроме того, было проанализировано назначение дополнительных исследований, необходимых для уточнения этиологии СГА, таких как ДГЭА-С (методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах) и 17-ОН прогестерон (радиоиммунологическим методом).

Также, всем женщинам оценена схема назначения медикаментозной терапии, а именно группу препаратов, суточную дозу, кратность и длительность приема. Кроме того, у пациенток оценивалось развитие осложнений проводимого лечения.

Результаты

Согласно проведенному анализу медицинской документации, у 10 пациенток выставлен диагноз «СГА

надпочечникового генеза», у 4 пациенток — «СГА яичникового генеза», а у 1 женщины — «СГА сочетанного генеза». На первом этапе исследования было установлено, что у 15 женщин гирсутизм составил менее 8 баллов, что говорит об отсутствии гирсутизма. Также, ни одна из пациенток не предъявляла жалобы на андрогензависимую алопецию. 12 пациенток не отмечали у себя нарушений менструального цикла и акне. При этом лишь у 3 пациенток было нарушение менструального цикла по типу олигоменореи. Таким образом, у всех 15 женщин согласно алгоритму диагностики отсутствовали показания для дальнейшего лабораторного обследования, и диагноз СГА был не правомочен. Однако, все пациентки были переведены на следующий этап, где им был оценен уровень андрогенов. Так, 10 женщинам определен уровень общего тестостерона, который оказался в пределах нормы. В то же время, 5 пациенткам выполнено ненадлежащее лабораторное исследование. Так, 4 женщинам определены уровни свободного тестостерона. При этом методом его диагностики был выбран иммуноанализ, а не расчет концентрации на основании уровней общего тестостерона и ГСПГ, что не позволяет интерпретировать полученные результаты, и даже повышенные значения не говорят о наличии у пациенток СГА. Кроме того, 1 пациентке были изолированно определены уровни ДГЭА-С и 17-ОН прогестерона. Таким образом, полученные результаты лабораторных исследований позволяли исключить СГА, и, соответственно, ни одной женщине не требовалось медикаментозное лечение.

Однако всем пациенткам были назначены глюкокортикоиды. 11 пациенток получали синтетический метилпреднизолон (Метипред), из них 7 женщин принимали супрафизиологическую суточную дозу 6 мг и 4 пациентки — 8 мг. Длительность приема составляла от 3 до 24 месяцев. 4 женщины получали более физиологический гидрокортизон (Кортеф) в супрафизиологической суточной дозе 30 мг в течение 6 месяцев и 40 мг в течение 12 месяцев соответственно. Кратность приема у 11 женщин составила 2 раза в день, утром и вечером; у 1 пациентки — 2 раза в день, утром и в обед. При этом, 3 пациентки получали препарат 3 раза в сутки: утром, днем и вечером.

С учетом длительного приема глюкокортикоидов у всех пациенток были оценены признаки передозировки препарата. И оказалось, что у 4 пациенток развились симптомы ятрогенного синдрома гиперкортицизма, такие как багровые стрии на передней брюшной стенке и в подмышечной области, диспластическое отложение жира и матронизм.

Принимая во внимание то, что всем женщинам прием глюкокортикоидов был назначен без показаний, были предприняты попытки отмены препарата. Поскольку резкое прекращение медикаментозного лечения глюкокортикоидами может привести к развитию острой надпочечниковой недостаточности, отмена препарата проводилась медленно, поэтапно, в соответствии с продолжительностью лечения. Если терапия глюкокортикоидами была длительной, то для восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси может потребоваться много месяцев. Так, каждые 2 недели доза снижалась на 0,5 мг в случае приема метилпреднизоло-

на и на 2,5 мг в случае приема гидрокортизона. При достижении суточной дозировки в 2 и 10 мг при приеме метилпреднизолона и гидрокортизона соответственно пациентки были госпитализированы для окончательной отмены препарата. Целью госпитализации являлся контроль за возможным развитием симптомов надпочечниковой недостаточности. В результате, у 6 пациенток отмена глюкокортикоидов успешно удалась с первой попытки, у 1 женщины отменить препарат получилось со второй попытки, и еще у 1 пациентки развилась хроническая надпочечниковая недостаточность, которая требует пожизненной заместительной терапии глюкокортикоидами.

Обсуждение

Таким образом, всем 15 женщинам, включенным в исследование, диагноз СГА был выставлен без соответствующей клинической картины. При этом, несмотря на отсутствие специфических клинических изменений, пациенткам выполнены лабораторные исследования, которые также не подтвердили наличие СГА. Однако всем 15 женщинам без показаний была назначена терапия глюкокортикоидами в супрафизиологических дозах в режиме, нарушающим физиологическую секрецию кортизола. И как следствие, на фоне длительного приема препарата, у 4 пациенток развились симптомы ятрогенного синдрома гиперкортицизма.

Поскольку прием глюкокортикоидов был назначен без показаний, были предприняты попытки отмены препарата. Однако даже несмотря на постепенную пошаговую отмену глюкокортикоидов у 1 изначально здоровой пациентки развилась хроническая надпочечниковая недостаточность, которая требует пожизненной заместительной терапии препаратами глюкокортикоидов.

Выводы

На сегодняшний день СГА может быть подтвержден наличием клинических проявлений и лабораторным подтверждением повышенного уровня андрогенов в плазме крови. Ведущим диагностическим критерием до сих пор остается клиническая картина СГА, в связи с чем высока вероятность гипердиагностики заболевания. В представленных случаях продемонстрировано не только несоблюдение алгоритма диагностики синдрома гиперандрогении, но и последствия длительного приема препаратов глюкокортикоидов. Обратите внимание, что 15 здоровым женщинам был выставлен ложный диагноз. При этом всем пациенткам, несмотря на отсутствие соответствующей клинической картины, было проведено лабораторное обследование, причем 5 женщинам оно выполнено некорректно. Как следствие, всем пациенткам было необоснованно назначено медикаментозное лечение препаратами глюкокортикоидов. Таким образом, несоблюдение алгоритма диагностики на всех этапах, начиная с объективного обследования и заканчивая лабораторной диагностикой, привело к ятрогенным последствиям. Так, у 4 пациенток развились признаки синдрома гиперкортицизма, а 1 изначально здоровая женщина приобрела хроническую надпочечниковую недостаточность, которая требует пожизненной заместительной терапии препаратами глюкокортикоидов. Данная ситуация требует дальнейшего мониторинга для выявления подобных случаев и предотвращения ятрогенных последствий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hirshfeld-Cytron J., Barnes R.B., Ehrmann D.A., Caruso A., Mortensen M.M., Rosenfield R.L. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – V.94(5). – P.1587–94. doi: 10.1210/jc.2008-2248
- Волкова Н.И., Димитриади Т.А. Диагностика синдрома гиперандрогении в реальной практике (ретроспективный анализ) // *Фарматека, эндокринология.* – 2009. – № 17. – С. 48-51.
- Costello M.F., Chapman M., Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. // *Hum Reprod.* – 2006. – V.21(6). – P.1387–1399. doi: 10.1093/humrep/dei501
- Волкова Н.И. Гиперандрогения как междисциплинарная проблема: современные подходы к диагностике // *Проблемы женского здоровья.* – 2009. – Т.4. – №4. – С.46-55.
- Bouchard Ph. Hyperandrogenism: Hospital Saint Antoine and University Pierre et Marie Curie // *Hirsutism. European NeuroEndocrine Association Congress*, 22-25 September, 2010.
- Martin K.A., Chang R.J., Ehrmann D.A., Ibanez L., Lobo R.A., Rosenfield R.L. et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Woman: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – V.93(4). – P.1105-20. doi: 10.1210/jc.2007-2437
- Carruthers M., Trinick T.R., Wheeler M.J. The validity of androgen assays. // *Aging Male.* 2007. – V.10(3). – P.165-72. doi: 10.1080/13685530701483738
- Jameson J.L., De Groot L.J. *Endocrinology: Adult and Pediatric. Seventh Edition.* - Elsevier Inc., 2016.
- Speiser P.W., Azziz R., Baskin L.S., Ghizzoni L., Hensle T.W., Merke D.P. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – V.95(9). – P.4133-60. doi: 10.1210/jc.2009-2631, 2010.
- Национальное руководство по эндокринологии. Под ред. Дедова И.И. – Москва, 2008
- Волкова Н. И., Рымашевский А.Н., Димитриади Т.А. Клиническое использование алгоритма диагностики синдрома гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста // *Мать и Дитя в Кузбассе.* – 2011. – № 1. – С.28-30.
- Эндокринология. Под ред. Николаса А. Буна, Ники Р. Колледжа, Брайана Р. Уолкера, Джона А.А. Хантера; пер. с англ. под ред. Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеева. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009
- Kenneth G.S., Furst D.E. Major side effects of systemic glucocorticoids // *Uptodate.* - 2015. Доступно по: <http://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids>. Ссылка активна на 08.11.2016.

REFERENCES

1. Hirshfeld-Cytron J, Barnes RB, Ehrmann DA, Caruso A, Mortensen MM, Rosenfield RL. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1587–94. doi: 10.1210/jc.2008-2248
2. Volkova NI, Dimitriadi TA. Diagnosis of hyperandrogenism in clinical practice (retrospective analysis). *Pharmateka endocrinologii.* 2009;17:48-51. (In Russ).
3. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2006;21(6):1387–1399. doi: 10.1093/humrep/dei501
4. Volkova NI. Hyperandrogenism as an interdisciplinary problem: modern approaches to the diagnostics. *Problemi jenskogo zdorov'ya.* 2009;4(4):46-55. (In Russ).
5. Bouchard Ph. Hyperandrogenism: Hopital Saint Antoine and University Pierre et Marie Curie. *Hirsutism. European NeuroEndocrine Association Congress.* 22-25 September, 2010.
6. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Woman: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1105-20. doi: 10.1210/jc.2007-2437
7. Carruthers M, Trinick TR, Wheeler MJ. The validity of androgen assays. *Aging Male.* 2007;10(3):165-72. doi: 10.1080/13685530701483738
8. Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology: Adult and Pediatric. Seventh Edition.* Elsevier Inc.; 2016.
9. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):P4133-60. doi: 10.1210/jc.2009-2631, 2010.
10. *National guidelines on endocrinology.* Ed. by Dedov II. Moscow; 2008. (In Russ).
11. Volkova NI, Rymashevsky AN, Dimitriadi TA. Clinical application of method diagnostics hyperandrogenism syndrome on women of reproductive age. *Mat' i Ditya v Kuzbasse.* 2011;1:28-30. (In Russ).
12. *Endocrinology.* Ed. by Nicholas A. Boon, Nicki R. Colledge, Brian R. Walker, John A.A. Hunter; translation from English under the editorship Melnichenko GA, Fadeev VA. Moscow: Read Elsevier; 2009. (In Russ).
13. Kenneth GS, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids. *Uptodate;* 2015. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids>. Accessed on November 08, 2016

Получена: 10.11.2016

Received: 10.11.2016